

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

GLUCOPHAGE 850 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje metformini hydrochloridum 850 mg (odpovídá metforminum 662,9 mg).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Popis přípravku: bílá, kulatá, konvexní potahovaná tableta.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba diabetu mellitu 2. typu zvláště u pacientů s nadváhou tam, kde samotné dietní opatření a cvičení nestačí udržet přiměřenou glykemii.

- Dospělí: Přípravek Glucophage může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky nebo s inzulínem.
- Děti starší 10 let a dospívající: Přípravek Glucophage může být užíván v monoterapii nebo v kombinaci s inzulínem.

Bylo prokázáno snížení diabetických komplikací u obézních dospělých pacientů s diabetem 2. typu léčených metforminem v léčbě první volby po selhání dietních opatření (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí s normální funkcí ledvin ($GFR \geq 90$ ml/min)

Monoterapie a kombinace s jinými perorálními antidiabetiky

Terapie se obvykle zahajuje buď dávkou 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu 2x až 3x denně v průběhu jídla či po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může snížit výskyt nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu.

Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 3 g denně, užívaná ve 3 dílčích dávkách.

Pokud se zvažuje převedení z jiného perorálního antidiabetika, je třeba přerušit jeho užívání a zahájit léčbu metforminem v dávkách uvedených výše.

Kombinace s inzulínem

Pro dosažení lepší kontroly glykemie mohou být metformin a inzulín používány v kombinaci. Obvyklá počáteční dávka metformin-hydrochloridu je 500 mg nebo 850 mg 2x až 3x denně, zatímco dávkování inzulínu se upraví podle hladiny glykemie.

Starší pacienti

Vzhledem k možnosti snížení renálních funkcí u pacientů vyššího věku má být dávkování metforminu upraveno podle renálních funkcí. Je nutné provádět pravidelné hodnocení renálních funkcí (viz bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby přípravky s obsahem metforminu a následně minimálně každý rok. U pacientů se zvýšeným rizikem další progresy poruchy funkce ledvin a u starších pacientů má být renální funkce vyšetřována častěji, např. každých 3-6 měsíců.

GFR (mL/min)	Celková maximální denní dávka (bude rozdělena do 2–3 denních dávek)	Další skutečnosti ke zvážení
60-89	3000 mg	V souvislosti se zhoršením funkce ledvin může být zváženo snížení dávky.
45-59	2000 mg	Před zahájením léčby metforminem mají být znovu vyhodnoceny faktory, které mohou zvyšovat riziko laktátové acidózy (viz bod 4.4). Úvodní dávkou je nejvýše polovina maximální dávky.
30-44	1000 mg	
<30	-	Metformin je kontraindikován.

Pediatrická populace

Monoterapie a kombinace s inzulínem

- Glucophage mohou užívat děti starší 10 let a dospívající.
- Obvyklá počáteční dávka je 500 mg nebo 850 mg metformin-hydrochloridu jednou denně podávána během nebo po jídle.

Po 10 až 15 dnech má být dávka upravena podle hladiny glykemie. Pomalé zvyšování dávky může snížit výskyt nežádoucích účinků v gastrointestinálním traktu. Maximální doporučená dávka metformin-hydrochloridu je 2 g denně, rozdělena do dvou nebo tří dávek.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na metformin nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Jakýkoli typ akutní metabolické acidózy (jako je laktátová acidóza, diabetická ketoacidóza).
- Diabetické prekoma.
- Závažné renální selhání (GFR < 30 ml/min).

- Akutní stav s možností narušení funkce ledvin, například dehydratace, závažná infekce, šok.
- Onemocnění, které může způsobit tkáňovou hypoxii (zejména akutní nebo zhoršující se chronické onemocnění), například dekompenzované srdeční selhání, respirační selhání, nedávný infarkt myokardu, šok.
- Nedostatečnost jater, akutní intoxikace alkoholem, alkoholismus.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Laktátová acidóza

Laktátová acidóza je velmi vzácná, ale vážná metabolická komplikace, která se nejčastěji vyskytuje při akutním zhoršení renální funkce nebo při kardiorespiračním onemocnění či sepsi. K akumulaci metforminu dochází při akutním zhoršení renální funkce; tím se pak zvyšuje riziko laktátové acidózy.

V případě dehydratace (závažný průjem nebo zvracení, horečka nebo snížený příjem tekutin) má být metformin dočasně vysazen a doporučuje se kontakt se zdravotnickým odborníkem.

Podávání léčivých přípravků, které mohou akutně narušit renální funkci (jako jsou antihypertenziva, diuretika a NSAID), má být u pacientů léčených metforminem zahajováno s opatrností. Další rizikové faktory laktátové acidózy jsou nadměrné požívání alkoholu, jaterní insuficience, nedostatečně kontrolovaný diabetes, ketóza, dlouhotrvající hladovění a jakékoli stavy související s hypoxií, stejně jako souběžné užívání léčivých přípravků, které mohou způsobit laktátovou acidózu (viz body 4.3 a 4.5).

Pacienti a/nebo pečovatelé mají být informováni o riziku laktátové acidózy. Laktátová acidóza je charakterizována acidotickou dušností, bolestí břicha, svalovými křečemi, astenií a hypotermií následovanou kómou. V případě suspektních příznaků má pacient ukončit užívání metforminu a vyhledat okamžitě lékařskou pomoc. Diagnostické laboratorní nálezy zahrnují snížené pH krve ($< 7,35$), zvýšenou plazmatickou hladinu laktátu ($> 5 \text{ mmol/l}$) a zvýšenou aniontovou mezeru a poměr laktát/pyruvát.

Renální funkce

Rychlost glomerulární filtrace má být vyšetřena před zahájením léčby a následně v pravidelných intervalech, viz bod 4.2. Metformin je kontraindikován u pacientů s $\text{GFR} < 30 \text{ ml/min}$ a má být dočasně vysazen při výskytu stavů, které mění renální funkci, viz bod 4.3.

Srdeční funkce

U pacientů se srdečním selháním je větší riziko hypoxie a poruchy funkce ledvin. Pacienti se stabilním chronickým srdečním selháním mohou užívat metformin pouze tehdy, jsou-li pravidelně monitorováni jejich srdeční a renální funkce.

U pacientů s akutním a nestabilním srdečním selháním je metformin kontraindikován (viz bod 4.3).

Podávání jódových kontrastních látek

Intravaskulární podání jódových kontrastních látek může vést k nefropatii indukované kontrastní látkou s následnou akumulací metforminu a zvýšeným rizikem laktátové acidózy. Metformin má být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.5.

Chirurgický výkon

Podávání metforminu musí být ukončeno během operace v celkové, spinální nebo epridurální anestézii. Léčba může být znovu zahájena nejdříve 48 hodin po operaci nebo obnovení perorální výživy a za předpokladu, že renální funkce byla znovu vyhodnocena a bylo zjištěno, že je stabilní.

Pediatrická populace

Před zahájením léčby metforminem má být potvrzena diagnóza diabetu mellitu 2. typu.

V kontrolovaných klinických studiích trvajících jeden rok nebyl prokázán žádný účinek metforminu na růst a pubertu, avšak nejsou k dispozici dlouhodobější údaje týkající se těchto specifických účinků. Proto je tedy doporučováno pečlivé sledování vlivu metforminu na tyto parametry u dětí léčených metforminem, zvláště u dětí v prepubertě.

Děti ve věku 10 – 12 let

Do kontrolovaných klinických studií provedených u dětí a dospívajících bylo zařazeno pouze 15 jedinců ve věku 10 - 12 let. Ačkoli účinnost a bezpečnost metforminu u dětí tohoto věku se neliší od účinnosti a bezpečnosti metforminu u starších dětí a dospívajících, je doporučována zvláštní opatrnost při předepisování metforminu dětem ve věku mezi 10 - 12 lety.

Další opatření

Všichni pacienti mají pokračovat v dietních opatřeních s pravidelným rozložením příjmu cukru v průběhu dne. Pacienti s nadváhou mají pokračovat v dietě omezující příjem energie.

Pravidelně by mělo být prováděno laboratorní sledování parametrů diabetu mellitu.

Metformin může snižovat sérové hladiny vitamínu B12. Riziko nízkých hladin vitamínu B12 se zvyšuje se zvyšující se dávkou metforminu, délkou léčby a/nebo u pacientů s rizikovými faktory, o nichž je známo, že způsobují nedostatek vitamínu B12. V případě podezření na nedostatek vitamínu B12 (např. anémie nebo neuropatie) je třeba sledovat sérové hladiny vitamínu B12. U pacientů s rizikovými faktory způsobujícími nedostatek vitamínu B12 může být nutné pravidelné sledování vitamínu B12. Léčba metforminem by měla pokračovat tak dlouho, dokud je tolerována a není kontraindikována, a měla by být zajištěna vhodná korekční léčba nedostatku vitamínu B12 v souladu s aktuálními klinickými pokyny.

Samotný metformin nevyvolává hypoglykemii, je však doporučována opatrnost při používání v kombinaci s inzulínem nebo jinými perorálními antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey nebo meglitinidy).

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Souběžné použití se nedoporučuje

Alkohol

Intoxikace alkoholem je spojena se zvýšeným rizikem laktátové acidózy, zvláště v případě hladovění nebo při malnutrici nebo poruše funkce jater.

Jodové kontrastní látky

Metformin musí být vysazen před nebo v době provedení zobrazovacího vyšetření a jeho podávání nesmí být znovu zahájeno nejméně 48 hodin po provedení vyšetření za předpokladu, že byla znovu vyhodnocena renální funkce a bylo zjištěno, že je stabilní, viz body 4.2 a 4.4.

Kombinace vyžadující opatrnost při použití

Některé léčivé přípravky mohou nepříznivě ovlivnit renální funkci, což může zvýšit riziko laktátové acidózy; jsou to např. NSAID, včetně selektivních inhibitorů cyklooxygenázy (COX) II, ACE inhibitory, antagonisté receptoru pro angiotenzin II a diuretika, zvláště kličková. Při zahájení nebo užívání takových přípravků v kombinaci s metforminem je nutné pečlivé monitorování renální funkce.

Léčivé přípravky s vnitřní hyperglykemickou aktivitou (např. glukokortikoidy (systémové a lokální), a sympatomimetika)

Může být nutné častější sledování hladiny glykemie, zvláště v úvodu léčby. V případě nutnosti upravte dávkování metforminu během léčby s příslušným léčivým přípravkem a při jeho vysazení.

Transportéry pro organické kationty (OCT)

Metformin je substrátem pro oba transportéry OCT1 a OCT2

Souběžné podávání metforminu s

- Inhibitory OCT1 (jako je verapamil) může snížit účinnost metforminu.
- Induktory OCT1 (jako je rifampicin) může zvýšit gastrointestinální absorpci a účinnost metforminu.
- Inhibitory OCT2 (jako je cimetidin, dolutegravir, ranolazin, trimethoprim, vandetanib, isavukonazol) může snížit renální vylučování metforminu, což povede ke zvýšení koncentrace metforminu v plazmě.
- Inhibitory obou OCT1 a OCT2 (jako krizotinib, olaparib) může ovlivnit účinnost a renální eliminace metforminu.

Opatrnost je proto doporučována, a to zejména u pacientů s poruchou funkce ledvin, kdy tyto léky jsou podávány současně s metforminem, protože koncentrace metforminu v plazmě se může zvýšit. Jestliže je potřebné, úprava dávky metforminu může být zvažována, jelikož inhibitory OCT / induktory mohou mít vliv na účinnost metforminu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Nekontrolovaná hyperglykémie v perikoncepční fázi a během těhotenství je spojena se zvýšeným rizikem vrozených vad, potratu, hypertenze vyvolané těhotenstvím, preeklampsie a perinatální úmrtnosti.

Během těhotenství je důležité udržovat hladinu glukózy v krvi co nejblíže normálu, aby se snížilo riziko nepříznivých následků hyperglykémie pro matku a její dítě.

Metformin prochází placentou a dosahuje stejně vysokých hladin jako u matky.

Velké množství údajů u těhotných žen (více než 1 000 výsledků expozice) z kohortové studie založené na registru a z publikovaných údajů (metaanalýzy, klinické studie a registry) nenaznačuje zvýšené riziko vrozených abnormalit nebo fetální/neonatální toxicity po expozici metforminu v perikoncepční fázi a/nebo během těhotenství.

Existují omezené a neprůkazné důkazy o vlivu metforminu na dlouhodobý výsledek tělesné hmotnosti dětí exponovaných in utero. Zdá se, že metformin neovlivňuje motorický a sociální vývoj do 4 let věku dětí exponovaných během těhotenství, ačkoli údaje o dlouhodobých výsledcích jsou omezené.

Pokud je to z klinického hlediska nezbytné, lze zvážit použití metforminu během těhotenství a v perikoncepční fázi jako doplňku nebo alternativy k inzulínu.

Kojení

Metformin je vylučován do mateřského mléka. U kojených novorozenců/děti nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky. Protože však jsou k dispozici pouze omezené údaje, není kojení doporučeno během léčby metforminem. Rozhodnutí, zda přerušit kojení má být provedeno po zvážení přínosu kojení a možného rizika nežádoucích účinků pro dítě.

Fertilita

Fertilita samců a samic potkanů nebyla ovlivněna metforminem, který byl podáván v dávkách dosahující 600 mg/kg/den, což je přibližně trojnásobek maximální denní dávky pro člověka vztahované k povrchu lidského těla.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Metformin při samostatném užívání nezpůsobuje hypoglykemii, a proto nemá žádný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Nicméně pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykemie v případě užívání metforminu v kombinaci s jinými antidiabetiky (např. deriváty sulfonylurey, inzulín nebo meglitinidy).

4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastější nežádoucí účinky během zahájení léčby jsou nevolnost, zvracení, průjem, bolest břicha a ztráta chuti k jídlu, které spontánně ve většině případů vymizí. Pro zabránění těmto nežádoucím účinkům se doporučuje užívat metformin ve 2 nebo 3 denních dávkách a dávky zvyšovat pomalu.

Při léčbě metforminem se mohou objevit následující nežádoucí účinky. Četnost výskytu je definována následovně: velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$; velmi vzácné $< 1/10\,000$.

V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Poruchy metabolismu a výživy

Časté

- Snížení /nedostatek vitamínu B12 (viz bod 4.4.)

Velmi vzácné

- Laktátová acidóza (viz bod 4.4).

Poruchy nervového systému

Časté

- Poruchy chuti

Gastrointestinální poruchy

Velmi časté

- Gastrointestinální poruchy jako nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha a ztráta chuti k jídlu. Tyto nežádoucí účinky se nejčastěji objevují při zahájení léčby a ve většině případů spontánně ustoupí. Aby se jim předešlo, doporučuje se užívat metformin ve dvou nebo třech denních dávkách během jídla nebo po jídle. Pomalé navyšování dávek může také zvýšit gastrointestinální toleranci.

Poruchy jater a žlučových cest

Velmi vzácné

- Ojedinelý výskyt abnormalit jaterních funkčních testů nebo hepatitidy, které se upraví po vysazení metforminu.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Velmi vzácné

- Kožní reakce jako erytém, pruritus a kopřivka.

Pediatrická populace

Ve zveřejněných a postmarketingových údajích a v kontrolovaných klinických studiích u omezené pediatrické populace ve věku 10 až 16 let, léčené po dobu 1 roku, odpovídaly nežádoucí případy svojí povahou a závažností těm, které byly pozorovány i u dospělých.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nepříznivé účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

4.9 Předávkování

Hypoglykemie nebyla při dávkách metformin-hydrochloridu do 85 g pozorována, ačkoliv laktátová acidóza se za takových okolností vyskytovala. Výrazné předávkování metforminem nebo současný výskyt rizikových faktorů mohou vést k laktátové acidóze. Laktátová acidóza vyžaduje rychlou lékařskou pomoc a hospitalizaci. Nejúčinnější metodou k odstranění laktátu a metforminu je hemodialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: léky snižující hladinu cukru v krvi. Biguanidy; ATC kód: A10BA02

Mechanismus účinku

Metformin patří mezi biguanidy s antihyperglykemickými účinky na bazální i postprandiální hyperglykemii. Nestimuluje sekreci inzulínu, a proto nezpůsobuje hypoglykemii. Metformin snižuje bazální hyperinzulinemii a v kombinaci s inzulínem snižuje potřebu inzulínu.

Metformin uplatňuje svůj antihyperglykemický účinek 3 různými mechanismy:

Metformin snižuje jaterní produkci glukózy.

Metformin usnadňuje vychytávání a utilizaci glukózy v periferních tkáních, částečně zvýšením účinku inzulínu.

Metformin mění obrát glukózy ve střevě: Vychytávání z oběhu se zvyšuje a vstřebávání z potravy se snižuje. Další mechanismy připisované střevu zahrnují zvýšení uvolňování glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) a snížení resorpce žlučových kyselin. Metformin mění střevní mikrobiom.

Metformin může zlepšit lipidový profil u osob s hyperlipidemií.

V klinických studiích bylo užívání metforminu spojeno buď se stabilní tělesnou hmotností, nebo s mírným úbytkem tělesné hmotnosti.

Metformin je aktivátorem adenosinmonofosfát-proteinkinázy (AMPK) a zvyšuje transportní kapacitu všech známých typů membránových glukózových transportérů (GLUT).

Klinická účinnost

Prospektivní randomizovaná studie (UKPDS) prokázala dlouhodobou výhodu intenzivní kontroly krevního cukru u dospělých pacientů trpících diabetem II. typu.

Analýza výsledků u pacientů s nadváhou, léčených pomocí metforminu po selhání samotné diety, prokázala:

- výrazné snížení absolutního rizika vzniku komplikací ve spojitosti s diabetem ve skupině metforminu (29,8 případů / 1 000 pacientů za rok) proti samotné dietě (43,3 případů / 1 000 pacientů za rok), $p=0,0023$ a proti skupinám léčeným kombinací monoterapií deriváty sulfonylurey a inzulínem (40,1 případů / 1 000 pacientů za rok), $p=0,0034$;
- výrazné snížení absolutního rizika úmrtí ve spojitosti s diabetem: metformin 7,5 případů / 1 000 pacientů za rok, samotná dieta 12,7 případů / 1 000 pacientů za rok, $p = 0,017$;
- výrazné snížení absolutního rizika celkových úmrtí: metformin 13,5 případů / 1 000 pacientů za rok proti samotné dietě 20,6 případů / 1 000 pacientů za rok ($p = 0,011$) a proti skupinám léčeným kombinací monoterapií deriváty sulfonylurey a inzulínem 18,9 případů / 1 000 pacientů za rok ($p=0,021$);
- výrazné snížení absolutního rizika infarktu myokardu: metformin 11 případů / 1 000 pacientů za rok, samotná dieta 18 případů / 1 000 pacientů za rok ($p=0,01$).

V klinických výsledcích nebyl přínos užívání metforminu jako sekundární léčby v kombinaci s deriváty sulfonylurey prokázán.

U diabetu I. typu byl u vybraných pacientů podáván metformin v kombinaci s inzulínem, klinická prospěšnost této kombinace však nebyla oficiálně uznána.

Pediatrická populace

Kontrolované klinické studie u omezené pediatrické populace ve věku 10 až 16 let, léčených po dobu 1 roku, prokázaly při glykemické kontrole podobnou reakci jako u dospělých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání tablety metformin-hydrochloridu je dosaženo maximální koncentrace v plazmě ($C_{\max}$) přibližně za 2,5 hodiny ($t_{\max}$). Absolutní biologická dostupnost u tablet 500 mg a 850 mg metformin-hydrochloridu činí u zdravých jedinců přibližně 50 – 60 %. Po perorálním podání představuje neabsorbovaná část, která se vylučuje ve stolici 20 – 30 %.

Při perorálním podání je absorpce metforminu saturabilní a neúplná. Předpokládá se, že farmakokinetika absorpce metforminu není lineární.

U doporučených dávek a rozpisu dávkování metforminu je ustálených rovnovážných koncentrací v plazmě dosaženo během 24 až 48 hodin, tyto koncentrace jsou všeobecně nižší než 1 mikrogram/ml. V kontrolovaných klinických studiích nepřesáhly hladiny metforminu v plazmě ($C_{\max}$) 5 mikrogramů/ml, a to ani při maximálních dávkách.

Jídlo mírně zpožďuje absorpci tablet metforminu a snižuje rozsah. Po perorálním podání tablety 850 mg byla zjištěna o 40 % nižší vrcholová koncentrace v plazmě, 25% zmenšení plochy pod křivkou (AUC – area under the curve) a prodloužení doby pro dosažení vrcholové koncentrace v plazmě o 35 minut. Klinická relevance těchto zjištění není známa.

Distribuce

Vazba na proteiny krevní plazmy je zanedbatelná. Metformin proniká do erytrocytů. Krevní vrchol je nižší než vrchol v plazmě a objevuje se přibližně ve stejnou dobu. Červené krvinky s největší pravděpodobností představují sekundární část distribuce. Střední objem distribuce (V_d) se pohybuje v rozsahu 63 až 276 l.

Metabolismus

Metformin je v nezměněné formě vylučován močí. U lidí nebyly zjištěny žádné produkty látkové přeměny.

Eliminace

Renální clearance metforminu je > 400 ml/min, což poukazuje na to, že metformin je vylučován glomerulární filtrací a tubulární sekrecí. Po perorálním podání je zdánlivý terminální poločas eliminace přibližně 6,5 hodiny.

Když je narušena renální funkce, je renální clearance snížena úměrně clearance kreatininu a poločas eliminace je tedy prodloužen, což vede ke zvýšení hladiny metforminu v plazmě.

Charakteristiky u zvláštních skupin pacientů

Porucha funkce ledvin

Dostupné údaje týkající se pacientů s mírnou poruchou funkce ledvin jsou vzácné a v této podskupině nelze spolehlivě určit systémovou expozici metforminu na rozdíl od subjektů s normálními renálními funkcemi. Proto je třeba přizpůsobit dávkování s přihlédnutím ke klinické účinnosti/snášenlivosti (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Studie jednorázové dávky: Po podání jednorázové dávky 500 mg metformin-hydrochloridu pediatrickým pacientům byl prokázán podobný farmakokinetický profil jako u zdravých dospělých jedinců.

Studie opakované dávky: Údaje jsou omezeny na jednu studii. Po opakování dávek 500 mg dvakrát denně po dobu 7 dní byla u pediatrických pacientů snížena vrcholová koncentrace v plazmě ($C_{\max}$) přibližně o 33% a systémová expozice (AUC_{0-t}) o 40 %, ve srovnání s dospělými diabetiky, kterým

byla opakovaně podána dávka 500 mg dvakrát denně po dobu 14 dní. Protože dávka je titrována individuálně podle glykemické kontroly, je klinický význam omezený.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních studií bezpečnosti, farmakologie, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení karcinogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety: povidon 40, magnesium-stearát,

Potah tablety: hypromelosa

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání

6.5 Druh obalu a obsah balení

1 (x100), 8, 9, 10, 14, 20, 21, 30, 40, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 120, 300, 600 nebo 1000 tablet v blistrech (PVC – Al).

30, 60, 200, 300 nebo 600 tablet v plastových lahvičkách (HDPE) s bezpečnostním dětským uzávěrem (PP).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku Veškerý nepoužitý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Merck Santé s.a.s.

69379 LYON CEDEX 08

Francie

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

18/825/96-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 18. 12. 1996

Datum posledního prodloužení registrace: 20. 1. 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

18. 9. 2022